

## NATRIURETIC PEPTIDES - MARKERS FOR MYOCARDIAL DYSFUNCTION AND HEMODYNAMIC STRESS

**Denitsa Trancheva**

Faculty of Public Health and Healthcare, “Angel Kanchev” University of Ruse, Bulgaria  
[deniza3@abv.bg](mailto:deniza3@abv.bg)

**Abstract:** Heart disease is the most common cause of death in the modern world. More than half of all deaths worldwide are due to them. In our country, Bulgaria, more than 60% of mortality is due to ischemic heart disease and cerebrovascular disease. The topic is significant because cardiovascular diseases are one of the most common causes of disability in the affected population in developed countries. In this regard, the specialty of clinical laboratory is constantly developing and improving - new clinical and laboratory tests are being introduced, which enable medical specialists to make quick and adequate medical decisions for patients with cardiovascular diseases. The aim of the study is to study and analyze natriuretic peptides as markers of myocardial dysfunction and hemodynamic stress, and their role in the diagnosis, prognosis and therapy of patients with cardiovascular pathology. The study includes the analysis of various sources regarding the application of these indicators in modern clinical and laboratory practice, their sensitivity and diagnostic specificity. The study used methods of analysis and theoretical reasoning based on contemporary scientific literature. Based on the literature review, the following conclusions can be drawn: natriuretic peptides perform an important cardio protective function, participate in the regulation of vascular tone and blood pressure, participate in the maintenance of cardiovascular homeostasis, levels of natriuretic peptides increase rapidly after myocardial ischemia, Their increase in acute coronary syndrome is proportional to myocardial damage and is an important predictor of adverse clinical outcome. They help assess absolute risk and thus may influence clinical decision-making. Multiple studies support a certain threshold for these indicators. Values below this threshold exclude cardiac dysfunction with high certainty in patients with symptoms of heart failure. Values above a certain threshold may be a sign of myocardial dysfunction and are associated with an increased risk of cardiac complications (myocardial infarction, heart failure, death). They are also used to monitor the effect of treatment in patients with left ventricular dysfunction. Together with the cardiac enzyme troponin, natriuretic peptides are currently the only markers-predictors for heart failure and are increasingly used in modern clinical and laboratory practice.

**Keywords:** natriuretic peptides, clinical-laboratory practice, heart failure, clinical-laboratory diagnostics, cardiovascular diseases.

## НАТРИУРЕТИЧНИ ПЕПТИДИ- МАРКЕРИ ЗА МИОКАРДНА ДИСФУНКЦИЯ И ХЕМОДИНАМИЧЕН СТРЕС

**Деница Транчева**

Русенски университет „Ангел Кънчев“, Факултет „Обществено здраве и здравни грижи“  
[deniza3@abv.bg](mailto:deniza3@abv.bg)

**Резюме:** Сърдечните заболявания са най-честата причина за фатален изход в съвременния свят. Повече от половината от всички смъртни случаи в световен мащаб се дължат на тях. В нашата страна-България повече от 60% от смъртността се дължи на исхемична болест на сърцето и мозъчно- съдова болест. Темата е значима затова, защото сърдечно- съдовите заболявания са една от най-честите причини за инвалидизация на засегнатото население в развитите страни. В тази връзка специалността клинична лаборатория непрекъснато се развива и усъвършенства- въвеждат се нови клинично- лабораторни изследвания, които дават възможност на медицинските специалисти при пациенти със сърдечно съдови заболявания да вземат бързи и адекватни медицински решения. Целта на изследването е да се проучат и анализират натриуретичните пептиди като маркери за миокардна дисфункция и хемодинамичен стрес, и тяхната роля в диагнозата, прогнозата, и терапията при пациенти със сърдечно-съдова патология. Проучването включва анализирането на различни източници относно приложението на тези показатели в съвременната клинично-лабораторна практика, тяхната чувствителност и диагностична специфичност. В изследването са използвани методи на анализ и теоретично разсъждение на базата на съвременната научна литература. На базата на литературния обзор могат да се направят следните изводи: натриуретичните пептиди изпълняват важна кардиозащитна функция, участват в регулиране на съдовия тонус и артериалното налягане, участват в

поддържането на сърдечно-съдовата хомеостаза, нивата на натриуретичните пептиди нарастват бързо след миокардна исхемия, увеличението им при остър коронарен синдром е пропорционално на миокардната увреда и са важни предиктори на нежелан клиничен резултат. Подпомагат оценката на абсолютния риск и по този начин могат да повлияят на вземането на клиничното решение. Множество проучвания подкрепят определен праг за тези показатели. Стойности под този праг изключват сърдечна дисфункция с голяма сигурност при пациенти със симптоми за сърдечна недостатъчност. Стойности над определен праг могат да са признак за миокардна дисфункция и се свързват с повишен риск от сърдечни усложнения (инфаркт на миокарда, сърдечна недостатъчност, смърт). Използват се и за проследяване ефекта от лечението при пациенти с левокамерна дисфункция. Едновременно със сърдечния ензим тропонин, натриуретичните пептиди се представят за единствените в момента маркери- предиктори за сърдечна недостатъчност и намират все по-широко приложение в съвременната клинично-лабораторна практика.

**Ключови думи:** натриуретични пептиди, клинично-лабораторна практика, сърдечна недостатъчност, клинично- лабораторна диагностика, сърдечно-съдови заболявания.

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечната недостатъчност е състояние, което оказва сериозно влияние върху качеството на живот на болните и тяхната трудоспособност. Ранната диагностика е от съществено значение, тъй като намалява хоспитализациите на пациентите и смъртността. Диагностицирането на сърдечно-съдовата недостатъчност (СН) е трудно поради неспецифичния характер на симптомите, които могат да бъдат присъщи и на редица други заболявания. В тази връзка натриуретичните пептиди (NP) се утвърждават като важни биомаркери за диагностициране на сърдечна недостатъчност, мониториране лечението на пациентите, прогноза и вземането на адекватни медицински решения. Натриуретичните пептиди се активират при сърдечна недостатъчност и имат важна кардиопротективна роля. Те илюстрират ендокринната функция на сърцето. Представяват антагонисти на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Имат вазодилатиращ ефект, усилват натрий-урезата, подтискат секретирането на алдостерон като по този начин участват в регулацията на течностите и баланса на натрий. Осъществяват съдова релаксация, вазодилатация и оказват протективен ефект върху клетката. Основни представители са: ANP-хормон, който се синтезира и секретира от предсърдията в отговор на разтягане на сърдечната стена. Синтезира се и се складира под формата на гранули, от където се освобождава при стимул; BNP се продуцира от кардиомиоцитите на сърдечните предсърдия и на камери. За разлика от ANP, почти не се складира, а се синтезира, като основния стимул е разтягането на сърдечната стена; CNP се продуцира от съдовите ендотелни клетки и сърдечните фибробласти. Действа предимно като автокринен и паракринен фактор, участващ в регулацията на съдовия тонус и клетъчния растеж. Неговото определяне засега е без особено клинично значение. Докато CNP участва в регулиране на съдовия тонус и кръвното налягане, ANP и BNP имат важно значение по отношение на сърдечно-съдовата недостатъчност, най-вече N-терминалния pro BNP, който се синтезира и секретира в отговор на разтягане на сърдечните миоцити и претоварване на сърдечния мускул. Най-важна роля се отдава на NT-pro-BNP, чието повишено ниво подпомага лекарите-клиницисти да идентифицират пациентите, нуждаещи се от допълнителни изследвания на сърдечно-съдовата система и да подпомогнат в диагностиката на сърдечна недостатъчност. Повсеместното въвеждане и използване на тези биомаркери ще доведе до възможност да се определят групите с най-висок риск от възникване на сърдечна недостатъчност, като по този начин ще може да им бъде определена и приложена съответната медикаментозна терапия или да бъдат подложени на методите на инвазивната кардиология. По данни на научната литература е установено, че използването на NT-pro-BNP за проследяване на ефекта от лечението, намалява броя на сърдечно-съдовите инциденти в сравнение с лечението по клинични показания. Проследяването на този показател при пациенти със сърдечна недостатъчност за определяне на ефективността от лечението, води до намаляване на леталитета и хоспитализациите. В допълнение, към ролята на натриуретичните пептиди като маркери при сърдечна недостатъчност, ефектите, които те имат върху физиологичните процеси в организма, карат изследователите да разработват рекомбинантен човешки ANP и рекомбинантен BNP като лечение при остра сърдечна недостатъчност.

Целта на настоящото изследване е да се проучат и анализират натриуретичните пептиди като маркери, които се използват за доказване на сърдечно-съдова недостатъчност, миокардна дисфункция и хемодинамичен стрес, тяхната роля в диагнозата и прогнозата при пациенти с увреда на сърдечно-съдовата система като едни надеждни съвременни сърдечни маркери в лабораторната диагностика на патологията на сърдечните заболявания.

## 2. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Проучването включва анализирането на различни източници от световната научна литература относно приложението на тези клинично-лабораторни показатели в съвременната клинично-лабораторна диагностика като мощни предиктори на смъртността при сърдечна недостатъчност, намаляване на техните нива при правилно лечение и функционално възстановяване на лявата камера, тяхната чувствителност и диагностична специфичност. В изследването са използвани методи на анализ и теоретично разсъждение на базата на съвременната научна литература.

## 3. АНАЛИЗИ И РЕЗУЛТАТИ

Понятието „биомаркер“ се определя като параметър, който може да бъде изследван в пациентска проба и е показател за нормален или патологичен процес в организма, както и може да бъде определен като отговор към дадена терапевтична интервенция. В тази връзка от натриуретичните пептиди особен интерес и основно проучен е BNP. Той се синтезира като pro-BNP – BNP, изграден от 134 АК, но много бързо се разцепва на сигнален пептид от 26 АК и pro-BNP със 108 АК. От своя страна pro-BNP се разделя под влияние на протеолитичния ензим фурин на още 2 части – активен хормон BNP, представляващ C-терминалния край на pro-BNP и N-терминалния край – т.нар. NT-pro-BNP. Подобно на него и ANP се секретира като pro-ANP – ANP и се разцепва до сигнален пептид и прохормон от 126 АК. От него под действието на сърдечната серинова протеаза се разделя до NT-pro-ANP и активен хормон, представляващ карбоксилния край на молекулата на прохормона. Проучени са и изследвани три рецептора, чрез които натриуретичните пептиди реализират ефектите си – тип А и В, които действат с вторичен посредник цГТФ и чрез които се реализират почти всичките им биологични ефекти – отваряне на йонни каналчета, активиране и инхибиране на протеинкинази и фосфодиестерази и тип С – който е отговорен основно за техния клирънс. Клирънсът на натриуретичните пептиди се извършва чрез три механизма: ендоцитоза – използват се рецептори на повърхността на прицелната клетка, които вкарват пептидите чрез ендоцитоза, последвана от сливане с лизозомите и разграждане; ензимно разграждане в кръвта от неутрални ендопептидази; бъбречна филтрация- представлява основния механизъм на почистване за NT-pro-BNP-около 55-65% се елиминират през бъбреците, освен това 20-25% -през черния дроб, 10-15% през мускулно-скелетната тъкан.

Нивата на ANP и BNP според съвременната научна литература дават много точна представа за динамиката на сърдечната недостатъчност. Нивата им бързо нарастват след миокардна исхемия. Увеличението им при остър коронарен синдром е право пропорционално на исхемичната увреда на миокарда, но са и предиктори на нежелан клиничен резултат. При възстановяване на сърдечната функция във времето те постепенно намаляват и са предвестници на правилно терапевтично поведение. При някои пациенти при проследяване на тези показатели, може да има повторно повишение в хода на лечението, което говори най-вероятно за нежелано ремоделиране на сърдечната камера. Натриуретичните пептиди са много ясни предиктори за повишена смъртност при пациенти с остър коронарен синдром, независимо от данните от ехокардиографията и резултатите от изследване на сърдечен маркер- тропонин. Според проучвания в световната медицина като насоки за диагностика и лечение на остра и хронична сърдечна недостатъчност, BNP и NT-pro-BNP се препоръчват като маркери на първи избор за диагностициране на сърдечно-съдова недостатъчност и оценка на нейната тежест, а ANP, въпреки че също добре корелират с хемодинамиката, са маркери на втори избор, както по отношение на чувствителност, така и по отношение на диагностична специфичност. Според различни проучвания важно значение има и времето за определяне на BNP и NT-pro-BNP. Пробите получени по-късно по време на хоспитализация и проследяване са за предпочитане, отколкото получените по-рано, тъй като по-ясно могат да предскажат следващите събития свързани със заболяването и лечението. Проследяването им във времето дава важна допълнителна информация, отразяваща, какъв е риска при постъпване на съответния пациент, както и терапевтичния отговор, и ефектите на камерно ремоделиране.

BNP и NT-pro-BNP дават оценка на риска в глобален мащаб за развитие на сърдечна недостатъчност и повлияват вземане на важни клинични решения. Според извършен метаанализ на определен брой пациенти е проучено, че се наблюдава много нисък риск от смъртност при болни с ниски стойности на тропонин и ниски концентрации на BNP и NT-pro-BNP, за разлика от пациенти с по-ниски стойности на сърдечния ензим-тропонин, но с по-високи стойности на натриуретичните ензими. При пациенти с високи нива на натриуретични пептиди може да се намали риска от инвалидизация и смъртност чрез прилагане на ранна инвазивна стратегия.

Натриуретични пептиди- биологична вариация: и двата показателя показват ясна възрастова и полова зависимост- след 60 годишна възраст при женския пол се наблюдават значително по-високи нива. Влияние

оказва и състоянието на бъбречната функция – при пациенти с бъбречни нарушения и сърдечни проблеми нивата на натриуретичните пептиди са по-високи. В световен мащаб са проведени различни проучвания при пациенти с по-нисък eGFR (индекс на гломерулна филтрация) и съответно по-високи нива на NP. Повишената концентрация на BNP и NT- pro-BNP предсказва значително по-висок абсолютен риск от неблагоприятни последици за хора със сърдечна недостатъчност и намалена бъбречна функция в сравнение с тези със запазена такава. В тази връзка се представят предложения за по-високи референтни граници за хора с ХБН. ХБЗ е едно от най-често срещаното съпътстващо заболяване при хора със сърдечни проблеми, затова наличието на хронично бъбречно заболяване при пациенти със сърдечна недостатъчност е свързано с повишен риск от прогресия на заболяването, по-чести хоспитализации и повишен леталитет. Следователно точната оценка на риска в тези случаи е важна за вземането на най-точните клинични и терапевтични решения при тази по-уязвима популация.

Затлъстяването е друг фактор, който понижава стойностите за двата пептида, като се смята че адипоцитите разполагат с повече C-рецептори, влияещи на очистиането им. И двата показателя показват много висока биологична вариация - до над 50 % и не се препоръчва използването им като скрининг в случаите при пациенти със свръхтегло.

Методи на определяне и референтни граници при натриуретичните пептиди- изследванията на натриуретичните пептиди и интересите на търговските фирми, разработващи китове за изследването им са насочени към активните им части – основно към BNP, както и към неактивните им фрагменти - NT- pro-BNP. Използва се ECLIA или LIA – сандвичев имуохимичен анализ, най-често с електрохемилюминисцентен или луминисцентен завършек, протичащ в няколко етапа. Определя се Cut-off стойност: различни изследвания подкрепят определения праг за NT-pro BNP като 125 pg/mL. Стойности на NT- pro BNP < 125 pg/mL изключват сърдечна дисфункция с голяма сигурност при пациенти със симптоми за сърдечна недостатъчност напр. диспнея. Стойности на NT-pro BNP > 125 pg/mL, могат да са признак за сърдечна дисфункция и се свързват с повишен риск от сърдечни усложнения (инфаркт на миокарда, сърдечна недостатъчност, смърт). За лица под 50 г. не се определя т. нар. Сива зона. За пациенти на възраст 50-75 г. тази зона варира от 125 до 250 pg/mL, а при пациенти над 75 години тя се простира от 125 до 500 pg/mL. Много важно е при пациенти в Сива зона да се направи задълбочено проучване, като се вземат предвид фактори като затлъстяване, бъбречни заболявания и др. Левокамерната дисфункция може да се появи като част от коронарно сърдечно заболяване, високо артериално кръвно налягане, клапна болест и първично заболяване на миокарда. Оплакванията са от слабост, умора, задъхване. Тези симптоми могат да са резултат и от белодробни болести – пневмония, астма, емфизем, емболия, но тогава BNP е в рамките на референтния интервал. Тестът е полезен също при определяне симптомите като сърдечни и несърдечни при спешни пациенти и спомага идентификацията на пациенти с левокамерна дисфункция.

Приложение на натриуретичните пептиди като терапевтични средства- в последните години натриуретичните пептиди намират приложение и като терапевтични средства при пациенти със сърдечна недостатъчност. Рекомбинантен човешки атриален пептид се използва като лекарство средство при остра форма на сърдечна недостатъчност. Притежава както вазодилаторно, така и диуретично действие. Направени са различни проучвания в световен мащаб и се съобщава, че при лечението на пациенти с тежка камерна дисфункция се постига понижаване на налягането в белодробната артерия, увеличава се индекса на ударния абем на сърцето, както и се наблюдава увеличен обем на отделената урина. Рандомизирано проучване съобщава, че се намалява повторната хоспитализация на пациенти с остра сърдечна недостатъчност и броят на смъртните случаи също. Одобрен е и друг натриуретичен продукт като лекарство средство, съдържащ BNP за лечение на декомпенсирана сърдечна недостатъчност. Няколко проучвания, които сравняват ефективността на рекомбинантен BNP с кардиотоник при остра сърдечна недостатъчност, показват че прогнозата за пациенти е по- добра при лечение с рекомбинантен пептид, отколкото с кардиотонично лечение. Съобщава се, че както медицинските разходи за тези пациенти, така и рискът от смъртност в период шест месеца след започване на съответното лечение са намалели значително след включване в лечението на BNP. Смъртността при пациенти, лекувани с тези пептиди при възникване на евентуална вътреболнична инфекция също намалява. Към този момент натриуретичните пептиди за лечение се прилагат парентерално. В тази връзка се правят много изследвания и се очаква разработването на продукти с перорално приложение, които заедно с другите алтернативи за лечение на сърдечна дисфункция да подобрят клиничното състояние на пациентите със сърдечна недостатъчност. С нетърпение се очакват бъдещите изследвания и проучвания на тези терапевтични концепции. В последните години в САЩ са направени интересни проучвания относно употребата на натриуретични пептиди като лекарствени средства при пациенти, при които са извършени сърдечни операции. Оперативните интервенции на сърцето активират сърдечно-съдови хормонални системи, което води до задържане на течности и олигурия. В тази

връзка се счита, че лекарства с натриуретични пептиди могат да бъдат от полза за пациентите, подложени на оперативни сърдечни интервенции. Проведени са клинични проучвания за оценка на ползите от тези терапевтични средства при съответните пациенти. Изследванията засягат пациенти с нарушена сърдечна функция и коронарен байпас, на които е проведено лечение с NP. При болните, лекувани с тези средства, се наблюдават по-ниски стойности за серумен креатинин, по-малко намаляване на индекса на гломерулна филтрация и увеличена диуреза двадесет и четири часа след оперативната интервенция, в сравнение с пациентите в групата на плацебо. Проучванията сочат, че пациентите, лекувани с NP, имат нужда от по-кратка хоспитализация и по-ниска смъртност 6 месеца след оперативната интервенция. По данни на световната медицинска литература, са извършени няколко рандомизирани проучвания, които изследват ефективността на тези терапевтични средства при пациенти с висок риск след сърдечна операция. Съобщава се, че лечението с NP повишават креатининовия клирънс и диурезата и намаляват нуждата от включване допълнително на диуретична терапия. Съобщава се също, че при такива пациенти се наблюдава значително намаление на уреята и креатинина след операция в сравнение с пациенти, лекувани с плацебо. Ако трябва да се направи обобщение, тези изследвания показват ползата от внедряване лечението с натриуретични пептиди при пациенти, подложени на сърдечна оперативна интервенция.

#### 4. ИЗВОДИ

На базата на направения литературен обзор могат да се обобщят следните изводи: натриуретичните пептиди изпълняват важна кардиозащитна функция, участват в регулиране на съдовия тонус и артериалното налягане, в поддържането на сърдечно-съдовата хомеостаза. Техните нива нарастват бързо след миокардна исхемия, увеличението им при остър коронарен синдром е пропорционално на миокардната увреда и са важни предиктори на нежелан клиничен резултат. Повишени нива са установени и при пациенти с хронични сърдечни увреждания- вродена дилатативна кардиомиопатия, клапни увреждания. Едновременно със сърдечния ензим тропонин, натриуретичните пептиди се представят за единствените в момента маркери-предиктори за сърдечна недостатъчност и намират все по-широко приложение в съвременната клинично-лабораторна практика. Подпомагат оценката на абсолютния риск и по този начин могат да повлияят на вземането на ефективни и точни клинични решения, касаещи здравето и живота на пациентите. Очакват се и бъдещи проучвания относно продължаване на използването на NP като терапевтични средства при лечение на миокардна дисфункция заедно с други лекарства при лечението на сърдечно-съдови заболявания. Трябва да се има предвид обаче, че фактори, които не са свързани със сърдечни заболявания (напр.- затлъстяване и др.) влияят върху нивата на ANP и BNP, така че има важно значение, как тези биомаркери правилно да се разбират и интерпретират.

#### 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сърдечно-съдовите заболявания са социално значими заболявания. Те са една от главните причини за смъртност в световен мащаб, водят до фатален край при милиони хора годишно. Това определя тяхната социална значимост. В тази връзка сърдечните маркери, в това число натриуретичните пептиди имат значима роля в процеса на диагностиката и лечението на миокардната дисфункция. Пълният потенциал на тези важни показатели все още не е напълно разгърнат, което е причина за продължаващия висок научно-изследователски интерес към тях. В този контекст специалността Клинична лаборатория и изследването на натриуретичните пептиди имат важна цел – осигуряване на максимално точни и надеждни резултати, които да служат за диагностика, прогноза и проследяване ефекта от лечението на сърдечно-съдовите заболявания, което ще помогне за правилното лечение на пациентите с миокардна увреда, намаляване на инвалидизацията при тях и избягване на фатален изход от заболяването. В тази насока като цяло разбирането и използването на изследване нивата на NP ще доведе до по-ранна и своевременна диагноза на сърдечна недостатъчност, което значително ще подобри изхода от заболяването и ще повиши качеството на живот на пациентите, като в същото време съществено ще повлияе върху разходите в здравната система. Това определя мястото и значението на клиничната лаборатория като значима и изключително отговорна специалност в рамките на здравната система на всяка страна, и носител на нейното прогресиращо развитие.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Кръстев, З., & Шипков, Т. (2017). Клиничната лаборатория и клиничната медицина. София: Издателство „МЕДИНФОРМ“, ISBN 978-619-7164-09-1,1-7.
- Antoni, Bayes-Genis., et al. (2023). Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: A clinical consensus statement from the Heart failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail.* Nov; 25 (11): 1891-1898. doi:10. 1002/ ejhf. 3036. Epub 2023 Sep 26.

- Beldhuis, I., E., et al. (2022). Evidence-based medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction and chronic kidney disease. *Circulation*. 145:693-712.
- Brendon, L., et al. (2025). Natriuretic peptides, Kidney Function, and Clinical Outcomes in heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. Jan; 13 (1):28-39. doi: 10.1016/j.jchf. 2024. 08. 009. Epub 2024 Aug 31.
- Guidelines for the diagnosis of heart failure. (1995). The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur heart J*.16:741-751.
- Heidenreich, PA., et al. (2022). Guideline for the management of heart failure: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*; 79: 1757-1780. [https:// doi.org/10.1016/i.jacc.2021.12.011](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.011).
- Koichiro, K., (2021). The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. *Pharmacol Ther*. Nov: 227: 107863. doi: 10.1016/j.pharmthera. 2021. 107863. Epub 2021 Apr 21.
- Kula, A., J., Katz, R., Zelnick, L., R., et al. (2020). Association of circulating cardiac biomarkers with electrocardiographic abnormalities in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 36:2282-2289.
- McDonagh, T., A., Metra, M., Adamo, M., et al. (2021). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur j Heart Fail*. 24:4-131.
- McDonagh, T., A., et al. (2021). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure or the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur j Heart Fail*; 24:4-131. [https:// doi.org/10.1002/ejhf.2333](https://doi.org/10.1002/ejhf.2333).
- Myhre, P., L., et al. (2022). Early B-type natriuretic peptide change in HFrEF patients treated with sacubitril/valsartan: a pooled analysis of EVALUATE –HF and PROVE-HF. *Heart Fail*.10:119-128.
- Myhre, P., L., Vaduganathan, M., et al. (2022). Influence of NT-proBNP on efficacy of dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved fraction. *JACC Heart Fail*.10:902-913.
- Revuelta-Lopez, E., et al.(2021). Pre-analytical considerations in biomarker research: Focus on cardiovascular disease. *Clin Chem lab Med*.59:1747-1760.
- Solomon, S., D., et al. (2019). Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*.381:1609-1620.
- Solomon, S., D., McMurray, J., J., V., et al. (2022). Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 387: 1089-1098.